



TITLE:

# 職業性尿路腫瘍 和歌山市における 現況と臨床的検討

AUTHOR(S):

森本, 鎮義; 上門, 康成; 青枝, 秀男; 平野, 敦之; 新家,  
俊明; 大川, 順正; 藤永, 卓治; 中村, 順

---

CITATION:

森本, 鎮義 ...[et al]. 職業性尿路腫瘍 和歌山市における現況と臨床的検討. 泌尿器科紀要 1989, 35(12): 2015-2022

ISSUE DATE:

1989-12

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/116789>

RIGHT:

## 職業性尿路腫瘍 和歌山市における現況と臨床的検討

和歌山県立医科大学泌尿器科学教室（主任：大川順正教授）

森本 鎮義，上門 康成，青枝 秀男

平野 敦之，新家 俊明，大川 順正

和歌山労災病院（部長：藤永卓治）

藤 永 卓 治

新宮市立市民病院（部長：中村 順）

中 村 順

## OCCUPATIONAL UROEPITHELIAL CANCER: CURRENT STATUS IN WAKAYAMA CITY AND CLINICAL STUDY

Shigeyoshi MORIMOTO, Yasunari UEKADO, Hideo AOSHI,  
Atsuyuki HIRANO, Toshiaki SHINKA and Tadashi OHKAWA

*From the Department of Urology, Wakayama Medical College*

Takuji FUJINAGA

*From the Department of Urology, Wakayama Rosai Hospital*

Jun NAKAMURA

*From the Department of Urology, Shingu Municipal Hospital*

According to the records of Wakayama Labor Standard Office, at least 1,085 workers had been exposed to benzidine or  $\beta$ -naphthylamine in the dyestuff factories in Wakayama City. By October 1988, 101 of them (9.3%) were confirmed to have urinary tract tumors. Including 2 other cases exposed in Osaka, a total of 103 cases of occupational uroepithelial cancer were studied here clinically.

Site of tumors was bladder in 91 cases, renal pelvis in 2, ureter in 5 and papillomatosis type in 5. The age at the time of diagnosis ranged from 25 to 87 years with a mean of 53.8 years. The average latent period was 22.7 years, but the older the age of the worker at the start of exposure, the shorter was the latent period.

In Wakayama, the proper system of healthy examination for chemical workers using urinary cytology was begun in 1970. Since then, more tumor cases have been discovered in comparison to the patients admitted with subjective symptoms of hematuria. The effectiveness of this group examination was significant in the incidence of total cystectomy in surgical treatment and in survival rate.

In the comparative study between the groups of patients with occupational and spontaneous bladder cancer, the average age at diagnosis in the former was about ten years younger. Although the histological grade of tumor was not different between the two groups, the incidence of total cystectomy was lower and the survival rate was significantly higher in the occupational group.

(Acta Urol. Jpn. 35: 2015-2022, 1989)

**Key words:** Bladder tumor, Occupation

### 緒 言

和歌山市では、過去に染料化学工場が集中し、染料

中間物である benzidine および  $\beta$ -naphthylamine の製造が盛んであったことから、多数の職業性尿路腫瘍が発生した全国でも有数の地域といえる。すでに、

これらの発癌性を有した物質の製造および取扱いは、1972年労働衛生法によって禁止されているが、被曝より発病までの潜伏期間が約20年と長期にわたるため、現在なお新たな発病者があとを絶たない。これまでも、中村<sup>1)</sup>および Ohkawa<sup>2)</sup>によって和歌山市における職業性尿路腫瘍に関する臨床的検討の結果は報告されてきたが、今回はすでに集計報告された症例のその後の経過と、新たに発病をみた症例を追加し検討を加えるとともに、和歌山市における職業性尿路腫瘍の歴史的背景についても紹介する。

## 対 象

過去に、benzidine あるいは  $\beta$ -naphthylamine、もしくはこれなどを base とした染料中間物の製造および取扱いに、3ヵ月以上従事した職歴を有し、腎盂、尿管、膀胱などの尿路上皮に腫瘍発生が認められたものを、職業性尿路腫瘍症例とした。大半の症例は、和歌山県立医科大学泌尿器科およびその関連施設で診断ならびに治療されたが、一部は和歌山労働基準監督署による調査をもとにして集計に加えた。

1951年に発見された膀胱腫瘍例を第1例目として、1988年10月までに計103例の職業性尿路腫瘍症例が確認され、これらを対象として臨床的検討を行った。なお、うち2例は大阪府下の工場で benzidine 被曝を受けた症例であった。

## 結 果

### 1) 曝露物質および発病率

大阪府下で、benzidine に被曝した2例を除く101例中、95例は benzidine、6例は  $\beta$ -naphthylamine 被曝例であった。なお両物質に曝露されていた3例は、より発癌性が強いとされている  $\beta$ -naphthylamine によるものに含めた。和歌山労働基準監督署の調査によると、和歌山市では過去1,085名におよぶ被曝者の存在が明かにされており、このうち benzidine は874名、 $\beta$ -naphthylamine は211名とされている。これらを母数として腫瘍発生率を計算すると、benzidine では10.9%、 $\beta$ -naphthylamine では2.8%となり、全体の腫瘍発生率は9.3%となった (Table 1)。

### 2) 発病時年齢および潜伏期間

発病時年齢は25~87歳 (平均53.8歳) に分布し、被曝開始より発病までの潜伏期間は4~48年 (平均22.7年) であった。benzidine などの製造あるいは取扱いに従事した被曝期間は、3ヵ月ないし23年 (平均5.1年) であった。

被曝開始時の年齢別にみた潜伏期間の比較を

Table 1. 和歌山市における職業性尿路腫瘍発生率

| 曝露物質                   | 被曝者総数* | 腫瘍発生症例数 | 腫瘍発生率 |
|------------------------|--------|---------|-------|
| Benzidine              | 874    | 95      | 10.9% |
| $\beta$ -naphthylamine | 211    | 6       | 2.8   |
| 計                      | 1085   | 101     | 9.3   |

\* 和歌山労働基準調査による

Table 2 被曝開始時年齢別にみた潜伏期間

| 被曝開始時年齢 | 症例数 | 潜伏期間 (年)        | 被曝期間 (年)        |
|---------|-----|-----------------|-----------------|
| -19     | 17  | 28.0 $\pm$ 9.4  | 5.7 $\pm$ 4.5   |
| 20-29   | 33  | 23.4 $\pm$ 9.3  | 5.3 $\pm$ 4.1   |
| 30-39   | 28  | 24.7 $\pm$ 7.6  | 4.3 $\pm$ 3.6   |
| 40-49   | 14  | 16.3 $\pm$ 4.9  | 5.2 $\pm$ 5.9   |
| 50-     | 8   | 11.8 $\pm$ 4.0  | 5.7 $\pm$ 6.1   |
| 計       | 100 | 22.7 $\pm$ 9.3  | 5.1 $\pm$ 4.6   |
| -39     | 78  | 24.9 $\pm$ 8.9  | 5.0 $\pm$ 4.1   |
| 40-     | 22  | 14.6 $\pm$ 5.1* | 5.4 $\pm$ 6.0** |

\* P<0.001 \*\* NS

Table 2 に示した。被曝開始年齢が高くなるほど、潜伏期間は短くなる傾向がみられ、39歳以下で被曝した78例での潜伏期間は24.9 $\pm$ 8.9年 (Mean $\pm$ SD) であったのに対し、40歳以上で被曝した22例では14.6 $\pm$ 5.1年と有意な差が認められた (p<0.001)。一方、被曝開始時年齢別にみた各群での被曝期間は、いずれも平均5年前後であり、この両群間に差は認められなかった。

### 3) 腫瘍発生部位

対象とされた103例での初発腫瘍部位は、膀胱91例、腎盂2例、尿管5例および papillomatosis が5例であった。腫瘍の病理学的所見は、確認しえた83例のうち、未分化癌2例を除いて全例が移行上皮癌であった。膀胱初発例中7例 (7.7%) では、後に尿管部位に腫瘍再発がみられ、新家<sup>3)</sup>がすでに報告しているごとく、膀胱腫瘍が先行した後に発生する上部尿路腫瘍の頻度の高いことが、職業性の場合の一つの特徴といえる。なお、尿管初発であった5例中2例で後に膀胱腫瘍の再発がみられた。

尿路上皮腫瘍以外に発生した重複腫瘍は7例 (6.8%) で認められた。大腸癌3例、肝癌2例、腎癌および悪性リンパ腫が各1例であった。

### 4) 和歌山市における歴史的背景

和歌山市における職業性尿路腫瘍に関する歴史的背景について、その概略を Table 3 に示した。和歌山

Table 3. 和歌山市における職業性尿路腫瘍の歴史

|              |  |
|--------------|--|
| 1921 (大正10年) | Benzidine, $\beta$ -naphthylamine の製造が開始される              |
| 1951 (昭和26)  | 職業性膀胱腫瘍の第1例目   |
| 1954 ( 29)   | Benzidine 等の对中国輸出が最盛                                     |
| 1957 ( 32)   | 和歌山染料工業協同組合が発足   |
| 1964 ( 39)   | 検診に尿パバニコロ法が導入される   |
| 1965 ( 40)   | $\beta$ -naphthylamine 製造が事実上中止<br>Benzidine 製造が某一社で集中生産 |
| 1971 ( 46)   | 特定化学物質等障害予防規則(特化則)制定                                     |
| 1972 ( 47).6 | 労働安全衛生法制定  |
| ( 47).9      | Benzidine 製造が中止される                                       |
| 1980 ( 55)   | 職業性尿路腫瘍56例を集計  |
| 1988 ( 63)   | 職業性尿路腫瘍101例を集計   |

市における特徴としては、1957年に関連企業9社による和歌山染料工業協同組合が発足され、その診療所において従業員の健康管理が行われた。当初はおもに皮膚病が患対象とされたが、この組織が後に尿路腫瘍の検診をおこなうための母体となっている。1964年には、検診に尿パバニコロ法が導入され、1970年頃にこの検診体制が軌道に乗り始めたとされている。1965年には、 $\beta$ -naphthylamine の製造は事実上中止され、また benzidine 製造は某一社で集中生産されることとなり、結局この企業がわが国で benzidine 製造を行った最後のものとされている。そして、前述のごとく1972年6月に制定された労働安全衛生法によって、 $\beta$ -naphthylamine および benzidine の製造および取り扱い禁止され、法施行の猶予期間であるその3ヵ月後に benzidine 製造も中止されるに至った。

Fig. 1 は現在和歌山市における職業性尿路腫瘍の

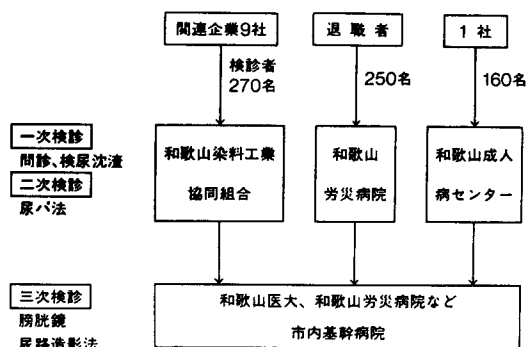


Fig. 1. 和歌山市における職業性尿路腫瘍の検診体制

検診体制を示したものである。問診、検尿沈渣および尿細胞診を行うところの一次および二次検診は、前述した協同組合、和歌山労災病院そして和歌山成人病センターの3施設で行われており、現在それぞれの施設

では約270, 250, および160名が検診を受けている。

とくに、和歌山労災病院での検診者の多くは、労働衛生法第67条<sup>4)</sup>に定められた健康管理手帳を有した退職者で占められている。こうした検診の結果で異常を認めた場合に、三次検診として主として和歌山医大および和歌山労災病院において膀胱鏡、尿路造影法が施行され、腫瘍発生例に対して治療がなされている。この検診体制が確立されて以後は、肉眼的血尿など自覚症状を呈する前に、検診の中で尿路腫瘍が発見される症例が、より多くを占めるようになった。

#### 5) 腫瘍発見動機別にみた検討

和歌山市において職業性尿路腫瘍の検診が軌道に乗り始めた1970年以降の腫瘍発生例について、検診群と自覚症状群に分類し比較検討した。検診群は44例、自覚症状群は37例であった。検診群のほとんどは、尿細胞診が陽性あるいは疑陽性の持続を示したものであるが、腫瘍マーカーである尿中 FDP<sup>5)</sup>あるいはTPA値<sup>6,7)</sup>の異常を契機として腫瘍が発見されたもの各2例が含まれている。また、自覚症状群の多くは、肉眼的血尿を主訴としたが、このうち4名は排尿痛、頻尿などのほかの膀胱症状を訴え来院したものであった。

まず、被曝開始年齢、発病時年齢および潜伏期間については、両群間で差は認められなかった (Table 4)。なお、1980年中村ら<sup>1)</sup>が集計した時点では、検

Table 4. 検診群および自覚症状群間での比較 (1970～1988) (1) 年齢および潜伏期間

|            | 検診群<br>(N=44) | 自覚症状群<br>(N=37) |
|------------|---------------|-----------------|
| 被曝開始時年齢(歳) | 31.9±12.1*    | 29.0±10.0       |
| 発病時年齢(歳)   | 56.2±10.0     | 52.7±11.5       |
| 潜伏期間(年)    | 24.0±9.0      | 23.6±9.4        |

\* Mean±SD

診群で潜伏期間が短い傾向がえられている。

検診群および自覚症状群での初期治療を Table 5 に示した。このうち膀胱腫瘍症例について比較すると、膀胱全摘除術が必要とされたものは、検診群で6例 (14.6%) であったのに対し、自覚症状群では17例 (47.2%) と有意にその頻度は高く認められた ( $p<0.005$ )。ちなみに、最終治療として比較した場合でも、初発時あるいは再発時に膀胱全摘除術が施行された頻度は、検診群で13例 (31.7%)、自覚症状群では20例 (55.6%) となり、両群間で有意差がえられている ( $p<0.05$ )。

両群における生存率を、Kaplan-Meier 法による

Table 5. 検診群および自覚症状群間での比較 (1970～1988) (2) 初期治療

|                 | 検診群<br>(N=44) | 自覚症状群<br>(N=37) |
|-----------------|---------------|-----------------|
| <b>膀胱腫瘍</b>     |               |                 |
| TUEC, TUR       | 31例           | 15例             |
| 膀胱部分切除術         | 3             | 3               |
| 膀胱全摘除術          | 6 (14.6%)     | 17 (47.2%)*     |
| 放射線療法           | 0             | 1               |
| 不明              | 1             | 0               |
| <b>腎盂, 尿管腫瘍</b> |               |                 |
| 尿管全摘除術          | 5             | 4               |
| 尿管部分切除術         | 1             | 0               |

\*P&lt;0.005

生存率(%)

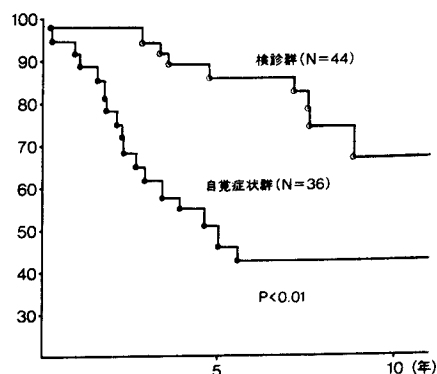


Fig. 2. 検診群および自覚症状群間での比較 (1970～1988) (3) 累積生存率

Table 6. 職業性および自然発生膀胱腫瘍群間での比較 (1972～1988) (1) 腫瘍悪性度

|                   | 職業性群<br>(N=69) | 自然発生群<br>(N=318) |
|-------------------|----------------|------------------|
| TCC Grade 0       | 2例 (2.9%)      | 5例 (1.6%)        |
| 1                 | 4 (5.8)        | 71 (22.3)        |
| 2                 | 24 (34.8)      | 116 (36.5)       |
| 3                 | 24 (34.8)      | 100 (31.4)       |
| X                 | 13 (18.8)      | 10 (3.1)         |
| Undiff. Carcinoma | 2 (2.9)        | 5 (1.6)          |
| Others*           | 0              | 11 (3.5)         |

\* SCC or Adenocarcinoma

累積生存率で示し比較した (Table 2)。3年, 5年および10年生存率は, 検診群ではそれぞれ94.9%, 86.1%, 68.3%, 一方, 自覚症状群では62.5%, 48.3%, 43.9%となり, 検診群でより高い生存率がえられた。generalized Wilcoxon 法による両群の生存曲線間の検定でも, 1%以下の危険率で有意差がみられた。

#### 6) 自然発生膀胱腫瘍症例との比較検討

つぎに, 職業性膀胱腫瘍例と, 同時期に和歌山医大で経験した自然発生膀胱腫瘍例の間で比較検討を加えた。対象は, 1972年以降の原発性膀胱腫瘍男性例とし, また手術的治療が可能であった症例とした。その結果, 職業性群は69例, 自然発生群は318例であった。

発病時年齢をみると, 職業性群では54.9±10.7歳, 自然発生群では63.6±12.3歳となり, 職業性群の発病時年齢は自然発生群に比して約10年低く, その差も有意であった (p<0.001)。

初発時における腫瘍組織所見および悪性度を Table 6 に示した。職業性群でその所見の不明なものが多い

Table 7. 職業性および自然発生膀胱腫瘍群間での比較 (1972～1988) (2) 初期治療

|           | 職業性群<br>(N=69) | 自然発生群<br>(N=318) |
|-----------|----------------|------------------|
| TUEC, TUR | 43例 (62.3%)    | 160例 (50.3%)     |
| 膀胱部分切除術   | 6 (8.7)        | 26 (8.2)         |
| 膀胱全摘除術    | 16 (23.2)      | 132 (41.5)       |
| 不明        | 4 (5.8)        | 0                |

ため, 厳密な比較は困難であるが, 両群間での腫瘍悪性度には明かな差異は認められなかった。しかし, 両群間で初期治療を比較すると, 膀胱全摘除術が必要とされた症例は, 職業性群では16例 (23.2%) であったのに対し, 自然発生群では132例 (41.5%) となり, 自然発生群においてより高頻度に膀胱全摘除術が施行された (Table 7)。

両群の累積生存率を Fig. 3 に示した。3年, 5年および10年生存率は, 職業性群でそれぞれ86.1%, 73.9%, および59.4%となり, 一方, 自然発生群では

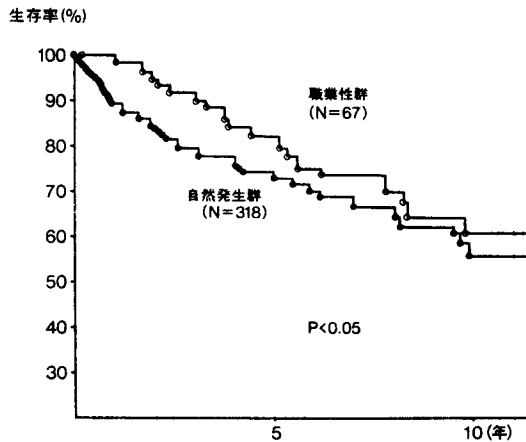


Fig. 3. 職業性および自然発生膀胱腫瘍群間での比較 (1972~1988) (3) 累積生存率

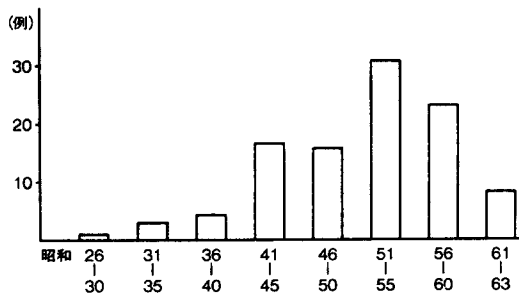


Fig. 4. 年度別職業性尿路腫瘍発生頻度

75.0%, 70.3%, および55.0%であった。職業性群の生存率は自然発生群に比してわずかではあるが高く、両群の生存曲線間の比較において有意差がえられた ( $p<0.05$ )。

#### 7) 年度別腫瘍発生頻度

最後に、第1例目が発見された1951年以降の年度別職業性尿路腫瘍の発生頻度をヒストグラムで Fig. 4 に示した。腫瘍発生頻度は徐々に多くなり、対中国輸出の最盛期であった1954年より、平均潜伏期間に一致した約20年後である。1976~1980年の5年間には最も多い31例の腫瘍発生が認められ、以後発生頻度は漸減している。

## 考 案

職業に起因した膀胱腫瘍の発生を最初に記載したのは、1895年ドイツの Rehn<sup>9)</sup> によるとされ、当時ドイツでは染料化学工業が発達し、aniline 系染料である fuchsin 製造工場の従業員の中より膀胱腫瘍数例の発生を認めたことによって注目された。当初は aniline が腫瘍発生の原因物質と考えられていたが、後に

aniline の発癌性は否定され、同じく芳香族アミンではあるが、ジアゾニウム塩のカップリングによって発色をえるところの azo 色素の中間物質である、benzidine や  $\beta$ -naphthylamine が原因物質として強く疑われるようになった。1914年の第一次大戦を契機として、それまでドイツおよびスイスに集中していた染料化学工業は、わが国も含めて世界的に拡がり、同時に職業性膀胱腫瘍の発生も各国から報告されてきた。そして、Hueper ら<sup>9)</sup> による犬を用いた  $\beta$ -naphthylamine の発癌実験、英国での大規模な疫学的調査<sup>10)</sup>などを始めとした多数の研究報告によって、これらの物質の発癌性が確認されるに至っている。

発癌性が最も強いとされている  $\beta$ -naphthylamine の製造は、欧州各国ではいち早く1930~1950年代に中止され、benzidine については、その生産工程を閉鎖式にするなど技術および環境管理の強化によって障害予防対策が講じられてきたが、なお新たな腫瘍発生がみられたことから、英国は1967年、ドイツは1971年、および日本では1972年に benzidine の製造をも禁止した<sup>4,11,12)</sup>。一方、米国では1973年になり初めて法的に規制され、1976年には最後に残った2つの企業が benzidine 生産を中止している<sup>13)</sup>。現在わが国では、労働衛生法によって、芳香族アミンのうち  $\beta$ -naphthylamine, benzidine, 4-aminobiphenyl, 4-nitrobiphenyl, およびこれらの物質を1%以上含有するものは、尿路発癌性物質として、研究室での許可をえた使用などは例外とされるが、その製造および取扱いは禁止されている<sup>4)</sup>。従って、1895年 Rehn の報告によって始まった職業性尿路腫瘍の歴史は、一つの終止符を打つこととなるが、ほかの職業性癌と同様に、被曝より発病までの潜伏期間がきわめて長いため、今日でも新しい発病者がみられている。

染料化学工場でのこうした benzidine などに被曝した従業員における尿路腫瘍の発生率については、Scott<sup>14)</sup>によれば667名中123例 (18.4%)、加野<sup>15)</sup>は430名中57例 (13.3%)、またわが国の染料化学労働者の90%近くを網羅したとされている化成品工業協会の工場衛生委員会による1973年末時の調査では、3,310名中146例 (4.4%)と報告されている<sup>12)</sup>。今回和歌山市における発生率は1,085名中101例 (9.3%)となり、これは和歌山労働基準監督署の調査ら<sup>10)</sup>によれによる被曝者総数を母数として計算された。Case らによれば、尿路腫瘍の自然発生率と比較したrelative riskは、 $\beta$ -naphthylamine で61倍と最も高く、benzidine で19倍および  $\alpha$ -naphthylamine では16倍と記載しているが、本邦の報告では、著者らの結果

と同様に、 $\beta$ -naphthylamine よりも benzidine 被曝による腫瘍発生率の方が高いとされ、労働環境や就労期間などによる被曝密度あるいは曝露総量の差によるものと解釈されている<sup>12,15)</sup>。

$\alpha$ -naphthylamine それ自身には発癌性は無いものと証明されているが、その被曝による腫瘍発生は、不純物として約4%の  $\beta$ -naphthylamine が含まれているためとされている<sup>16,17)</sup>。4-aminobiphenyl (xenylamine) は、ゴムの酸化防止剤として用いられていたもので、その生産を行っていた米国の企業では、従業員の16.1~18.5%に膀胱腫瘍の発生を見たとき、Melickら<sup>18)</sup>は報告している。

これまでも著者らは和歌山市における職業性尿路腫瘍について、同様の検討を加え報告してきた。当時は新たな腫瘍発生症例数が最も多い時期であったのに対し、今回は benzidine 製造が禁止されてすでに17年経過し、次第に腫瘍発生例も減少されてきているところに相違があると思われる。従って、石津<sup>19)</sup>も同じ傾向を示しているように、平均潜伏期間は以前の値に比して数年延長され22.7年となり、benzidine がまだ生産されていた時期の諸家の報告と比較しても若干長くなっている。また、同様の理由によると思われるが、以前の報告では自覚症状群に比して検診群の潜伏期間が短い傾向にあったものが、今回両群の間に差はみられなかった。

被曝開始時年齢が高いほど、腫瘍発生までの潜伏期間が短く、40歳を境として潜伏期間に有意差がえられたことは、自然発生尿路腫瘍が高齢者に好発すると同様、職業性発生においても個体側の腫瘍発生条件として加齢が重要な因子であることを示すものと考えられる。しかし、被曝開始時年齢と腫瘍発生リスクとの関連については論議の多いところであり、古くは被曝開始時年齢に関係なく潜伏期間は一定傾向を示したこと、若年者はリスクは高いとの理由で、40歳以上の労働者が benzidine などの製造に従事するよう提唱されていたようであるが<sup>16,20)</sup>、その意見の誤りは Cole<sup>21)</sup>によっても指摘されている。一方、著者らと同様の結果は Case ら<sup>10)</sup>、Tsuchiya ら<sup>17)</sup>によっても報告され、被曝総量の差あるいは高齢者では定年以後の経過観察が不十分であることをその理由として考察している。

今回の検討でえられた最も大きな成果は、同時期に経験した自然発生膀胱腫瘍群との比較において、職業性群では、膀胱全摘除術が必要とされた症例の頻度が低く、かつ治療後の生存率が有意に高く認められたことと思われる。約10年の両群間の年齢差による影響も

考えられるが、検診による早期発見が効を奏したものと推察する。また、検診による成果は、職業性例の中で、自覚症状群と検診群に分類した比較検討においても示されている。

職業性尿路腫瘍の検診手段として、初めて尿細胞診を導入したのは(1952) Crabbe<sup>22)</sup>によるとされている。それまで行われていた検尿沈渣および膀胱鏡検査を用いた検診と比較して、診断率が高く苦痛を伴わないことから検診率は向上し普及されてきた。わが国でも、1960年化成工業協同組合が英国 ICI 社の Williams を招いた講演会を契機として、また石津らによる長年の努力によって、1962年ごろより尿細胞診を行うスクリーナーが全国の主要工場に配置され、定期的検診が始められている<sup>19)</sup>。尿細胞診を用いた検診によって腫瘍が早期発見されることは、職業性に限らず今日われわれが尿路上皮腫瘍のスクリーニングとして利用していることから、異論のないところであるが、その検診による治療上あるいは予後における効果を示した報告は少ない。従って、今回えられた結果は、これまで検診による早期発見の努力の成果を示すものとして意義深いものがある。

また、尿細胞診は、内視鏡観察では同定しえない上皮内癌の発見に欠かせない検査となる。とくに定期検診を受けている chemical worker の中で、尿細胞診が疑陽性あるいは陽性を繰り返しながら、内視鏡、上部尿路造影、あるいは random biopsy によっても明かな腫瘍を証明しえず、数年後になり初めて腫瘍発生が確認される症例を<sup>12,19)</sup>、著者らも少なからず経験している。こうした症例に対する治療に苦慮するところではあるが、注意深い経過観察の必要は当然ながら、尿細胞診を診断的根拠として、最近ではより積極的に cis-platinum を主体とした化学療法あるいは膀胱内 BCG 注入療法などが試みられている。

職業性尿路腫瘍の今日的な問題としては、ひとつには、過去に benzidine などに被曝した染料化学従事者の生涯を通じて、早期に腫瘍発生を診断し、治療すべきことは当然まだ残されているが、こうした大量被曝による集中的な発生は、これらの物質が厳重な規制の元に置かれたことによって、今後世界的にも起こりえないものと思われる。最近の英国における行政機関誌の記録では、年間膀胱腫瘍発生例数7,500以上の中、わずか5~10名が職業性と認定されているに過ぎない<sup>23)</sup>。

しかし一方では、現在でも benzidine を base とした染料は数百種におよぶとされ、その摂取による体内での代謝によって、元の benzidine あるいはその

代謝物を生ずる危険性が示唆されているところでもある<sup>11,13)</sup>. benzidine-based 染料を用いた動物実験,あるいはこれに接触する労働者の尿中に benzidine を証明した報告もみられる<sup>13,24)</sup>. また, 法規制の範囲内ではあるが不純物として benzidine のほか 4-aminobiphenyl を含む染料の指摘もあり, このような種々の芳香族アミンに微量ではあるが日常的に接触すると考えられる業種のうち, 最近の疫学的調査結果の中から, 膀胱腫瘍発生の relative risk を有するものとして, Wallace<sup>14)</sup>は, 化学工業, 皮革, 印刷, ヘアードレッサー, 施盤および運搬業などをリストアップし, 今後の注意深い観察を促している.

こうした観点から, とくに産業都市における case control study を用いた最近の疫学的研究では, 膀胱癌のうちの職業性発生は, Cole ら<sup>25)</sup>は18%, Schoenberg ら<sup>26)</sup>は20~22%, および Vineis and Magnani<sup>27)</sup>は10%と推測している. ここで示された数値は, もし risk を有している業種が消失した場合, 膀胱腫瘍の発生が何%減ずるかを推計したものである. しかし, 今日問題とされている業種の relative risk は2.0前後と, benzidine などを扱っていた過去の染料工場のものと比較してきわめて低いものである. このため, その risk を正確に評価するためには, 精度の高い大規模な疫学的研究の計画が必要とされる. ちなみに, 膀胱腫瘍発生との因果関係が広く認められている喫煙による relative risk は2~3とされ<sup>28)</sup>, 業種による risk と同等もしくはより高く, 従って, 職業性発生を論ずる際には喫煙による要素の補正も必要とされてくる<sup>25,27)</sup>.

また, 今日の職業性被曝は複雑化され, 一業種であっても危険視されている複数の物質を扱い, さらに技術的進歩の早さが一層加速されているのに対し, 腫瘍発生の潜伏期間がきわめて長いことは, 特定物質の発癌性を疫学的に実証することの大きな障害となっている. これらのことは, 泌尿器科領域における職業性発生に対する関心を減ずる効果として懸念されているが, まず臨症的に尿路腫瘍を扱うものとして, また近年膀胱腫瘍発生率が年々増加している現状において<sup>29)</sup>, 職業性発生の観点を維持し, 少なくとも日常診療において職業歴を詳細に記載することが最も重要であると強調されているところでもある<sup>11,21,40)</sup>.

## 結 語

1 和歌山市では, 過去 benzidine あるいは  $\beta$ -naphthylamine の製造に従事した1,085名のうち, これまで101例 (9.3%) に尿路腫瘍発生が確認された.

他府県で被曝した2例を加え, 計103例の職業性尿路腫瘍例を対象として臨床的検討を行った.

2. 初発腫瘍部位は, 膀胱91例, 腎盂2例, 尿管5例および papillomatosis が5例であった. 病理学的所見は, 確認しえた83例のうち, 未分化癌2例を除いて全例移行上皮癌であった.

3. 発病時年齢は平均53.8歳, 平均潜伏期間は22.7年であった. 被曝開始時年齢が高くなるほど, 潜伏期間は短くなる傾向がみられ, 40歳未満および以上の間での比較では, 平均潜伏期間に有意差がえられた ( $p < 0.001$ ).

4. 尿パバニコロ法を用いた検診が軌道に乗り始めた1970年以降の症例を対象として, 腫瘍発見動機別に検診群および自覚症状群に分類し比較検討を加えた. その結果, 初回治療として膀胱全摘除術が必要とされた症例の頻度は, 自覚症状群に比して検診群では有意に低く, また, 累積生存率は検診群で有意に高く認められた ( $p < 0.01$ ).

5. 1972年以降の原発性膀胱腫瘍男性例を対象として, 職業性および自然発生群の間で比較検討を加えた. 発病時年齢は有意差がみられ, 職業性群では約10年の若齢であった. 両群の組織学的な腫瘍悪性度に差はみられなかったが, 職業性群では, 初回治療として膀胱全摘除術が施行された頻度は自然発生群に比して低く, 生存率も有意に高く認められ ( $p < 0.05$ ), 検診による腫瘍の早期発見が効を奏したものと考えられた.

6. 和歌山市における職業性尿路腫瘍の発生は, 1951年に第1例目が発見されて以来年々増加し, 1976~1980年にはそのピークに達しているが, 以後漸減されてきているのが現状である.

## 文 献

- 1) 中村 順, 高松正人, 土居 淳, 大川順正, 藤永卓治, 戎野庄一, 曾根正典: 和歌山市における職業性尿路腫瘍に関する臨床的検討. 日泌尿会誌 71: 945-951, 1980
- 2) Ohkawa T, Fujinaga T, Doi J, Ebisuno S, Takamatsu M, Nakamura J and Kido R: Clinical study on occupational uroepithelial cancer in Wakayama City. J Urol 128: 520-523, 1982
- 3) 新家俊明, 森本鎮義, 上門康成, 吉田利彦, 桑田耕資, 平野敦之, 小村隆洋, 渡辺俊幸, 大川順正: 膀胱癌が先行したのちに発生した上部尿路上皮腫瘍の検討. 泌尿紀要 33: 844-851, 1987
- 4) 山本秀夫: 職業ガン対策の現状について. 労働の科学 28: 4-8, 1973
- 5) 戎野庄一, 森 勝志, 小川隆敏, 曾根正典: 職業



- 性尿路腫瘍の検診について。附：職業性尿路腫瘍の検診における尿 FDP の診断的意義の検討。西日泌尿 43: 465-469, 1981
- 6) 藤永卓治, 北村慎治, 吉田全範, 小川隆敏: 職業性尿路腫瘍の検診における Tissue Polypeptide Antigen (TPA) の検討。日災害医誌 33: 453-457, 1985
- 7) 森本鎮義, 吉田全範, 安川 修, 上門康成, 吉田利彦, 青枝秀男, 戎野庄一, 大川順正: 尿中 Tissue Polypeptide Antigen (TPA) 測定における改良と臨床的検討。日泌尿会誌 79: 1954-1961, 1988
- 8) Rehn L: Blasengeschwülste bei Fuchsin-Arbeitern. Arch Klin Chir 50: 588-600, 1895
- 9) Hueper WC, Wiley FH and Wolfe HD: Experimental production of bladder tumors in dogs by administration of beta-naphthylamine. J Indust Hyg Toxicol 20: 46-84, 1938
- 10) Case RAM, Hosker ME, McDonald DB and Pearson JT: Tumours of the urinary bladder in workmen engaged in the manufacture and use of certain dyestuff intermediates in the British chemical industry. Br J industr Med 11: 75-104, 1954
- 11) Wallace DMA: Occupational urothelial cancer. Br J Urol 61: 175-182, 1988
- 12) 石津澄子: 尿細胞診による職業性膀胱腫瘍の管理, 第1版, p. 1-31, 興生社, 東京, 1975
- 13) Walker B Jr and Gerber A: Occupational exposure to aromatic amines: benzidine and benzidine-based dyes. Natl Cancer Inst Monogr 58: 11-13, 1981
- 14) Scott TS: Symposium on cancer in 132nd annual meeting, Manchester, 1964: Occupational bladder cancer. Br Med J 2:302, 1964
- 15) 加野資典: 芳香族アミン化合物による尿路上皮腫瘍の臨床統計学的研究。西日泌尿 47:1665-1680, 1985
- 16) Scott TS: The incidence of bladder tumours in a dyestuffs factory. Br J Industr Med 9: 127-132, 1952
- 17) Tsuchiya K, Okubo T and Ishizu S: An epidemiological study of occupational bladder tumours in the dye industry of Japan. Br J Industr Med 32: 203-209, 1975
- 18) Melick WF, Escue HM, Naryka JJ, Mezera RA and Wheeler EP: The first reported cases of human bladder tumors due to a new carcinogen-xenylamine. J Urol 74: 760-766, 1955
- 19) 石津澄子: 職業性膀胱癌。膀胱癌—図説臨床癌シリーズ No. 4. 第1版. p. 149-155, メジカルビュー社, 東京, 1986
- 20) Scott TS and Williams MHC: The control of industrial bladder tumours. Br J Industr Med 14: 150-163, 1957
- 21) Cole P: Cancer and occupation: status and needs of epidemiologic research. Cancer 39: 1788-1791, 1977
- 22) Crabbe JGS: Exfoliative cytological control in occupational cancer of the bladder. Br Med J 2: 1072-1076, 1952
- 23) Glashan RW: Industrial bladder cancer. Br Med J 284: 614-615, 1982
- 24) Lowry LK, Tolos WP, Boeniger MF, Nony CR and Bowman MC: Chemical monitoring of urine from workers potentially exposed to benzidine-derived azo dyes. Toxicol Lett 7: 29-36, 1980
- 25) Cole P, Hoover R and Friedell GH: Occupation and cancer of the lower urinary tract. Cancer 29: 1250-1260, 1972
- 26) Schoenberg JB, Stemhagen A, Mogielnicki AP, Altman R, Abe T and Mason TJ: Case-control study of bladder cancer in New Jersey. 1. Occupational exposures in white males. JNCI 72: 973-981, 1984
- 27) Vineis P and Magnani C: Occupation and bladder cancer in males: a case-control study. Int J Cancer 35: 599-606, 1985
- 28) Morrison AS, Buring JE, Verhoek, WG, Aoki K, Leck I, Ohno Y and Obata K: An international study of smoking and bladder cancer. J Urol 131: 650-654, 1984
- 29) 大野良之: 疫学。膀胱癌—図説臨床癌シリーズ No. 4. 第1版. p. 98-107, メジカルビュー社, 東京, 1986
- 30) The BAUS subcommittee on industrial bladder cancer: Occupational bladder cancer: a guide for clinicians. Br J Urol 61: 183-191, 1988

(1989年4月13日受付)